

ИЗВЕШТАЈ ЗА ПРОЕКТОТ : „ВАЛИДАЦИЈА НА ТЕХНИКАТА НА БИОПСИЈА НА СЕНТИНЕЛ ЛИМФНИ ЈАЗЛИ КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ“

1. Носител на проектот

Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Македонија

2. Вклучени институции

Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Македонија

Институт за патологија, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Македонија

3. Главен истражувач

Доц. д-р сци. Сашо Стојчевски

4. Вклучени истражувачи

1. Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство:

Доц. д-р сци Игор Алулоски - истражувач

Доц. д-р сци Викторија Јовановска - истражувач

Доц. д-р мр Миле Тантуровски - истражувач

2. Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина:

Проф. д-р Сениша Стојановски - истражувач

Ас. Др Анамарија Јанкуловска - помлад истражувач

3. Институт за патолошка анатомија

Проф. д-р Рубенс Јовановиќ - истражувач

Проф. д-р Славица Костадинова Куновска - истражувач

АБСТРАКТ

Ендометријалниот карцином е еден од најчестите малигноми во женската популација, а неговиот хируршки стејџинг е асоциран со радикални хируршки техники. Хируршкото стејџирање на болеста (освен за стадиум IA и нуклеарен градус 1-2) вклучува систематска пелвична и пара-аортална лимфаденектомија, бидејќи нодалните метастази се фактор на кој се базира прогнозата и администрацијата на адјувантна терапија кај овие пациентки. Сепак, болеста не секогаш ги зафаќа лимфните јазли, па во тие случаи, пациентките се изложуваат на непотребна радикална хируршка процедура. Од друга страна, непознатиот нодален статус води кон одлука за администрација на адјувантна терапија базирана според други неспецифични параметри (возраст на пациентката, инвазија во лимфоваскуларни простори и сл.) што подразбира администрација на адјувантна терапија и кај пациентки кои објективно немаат нодална болест.

Систематската лимфна дисекција е асоцирана со висок морбидитет, заради што постојат студии кои се обидуваат да ја потврдат улогата на биопсија на сентинел лимфни јазли (sentinel lymph node biopsy-SLNB) кај пациентки со ендометријален канцер. Главниот проблем со валидацијата на SLNB кај ендометријалниот канцер е анатомијата на лимфната дренажа. И покрај мноштвото објавени студии, сеуште не постои консензус за најдобрата техника за мапирање на сентинел лимфните јазли кај ендометријалниот канцер. Употребата на SLNB кај пациентките со ендометријален канцер е атрактивна, затоа што би требало да обезбеди адекватна проценка на нодалниот статус кај овие пациентки, со минимизирање на морбидитетот асоциран со систематската лимфна дисекција и администрацијата на адјувантна терапија кај пациентките со негативни лимфни јазли. Со тоа значително се подобрува квалитетот на живот на пациентките по завршување на третманот.

При детекција на SLN најголем дел од студиите, користат цервикална апликација на трасер, иако оваа метода не е најадекватна за проценка на пара-аорталниот регион. Најчесто користените трасери се сина боја и ^{99m}Tc колоид. Студиите во поново време се фокусираат на апликација на SLNB кај пациентки со ендометријален канцер со низок градус, во ран стадиум, бидејќи кај нив ризикот од нодални метастази е низок.

1. ВОВЕД

Биопсијата на сентинел лимфни јазли (анг. Sentinel lymph node biopsy, SLNB) вклучува отстранување на лимфен јазол стражар или чувар, што всушност е првиот јазол вклучен во движењето на туморот од примарниот канцер до лимфните јазли. Ако овој јазол е негативен за метастатски депозити, се претпоставува дека другите јазли не се инволвирани. Многу е веројатно дека статусот на сентинел јазолот може да влијае на администрација на адјувантна терапија како зрачење, хемотерапија или и двете. Помеѓу гинеколошките каиноми, SLNB може да направи значително дијагностичко и прогностичко влијание кај жените со ендометријален карцином. На тоа треба да се додаде дека биопсија на сентинел јазолот се изведува кај многу жени со рак на дојка и станува стандардна постапка за жени со рак на вулва во западните земји. За откривање на стражарен јазол на самото место се опишани различни методи, вклучувајќи бои и радиоизотопи.

Познато е дека SLNB е стандард на неа за пациентки со карцином на дојка, меланом и карцином на вулва и има за цел проценка на лимфатичното ширење на неоплазмата. Постојат и студии во кои се опишува употребата на SLNB кај пациентки со планоцелуларен карцином на грлото на матката. Употребата на SLNB кај пациентките со ендометријален канцер е поконтраверзна. Атрактивноста на SLNB за овие пациентки е во:

1. минимизирањето на стапката на систематска лимфна дисекција кај пациентките со низок ризик, кај кои во голем дел би била непотребна и
2. минимизирање на ризикот од лошо стејзирање и последователно субтретирање.

Најголемиот проблем со употребата на SLNB кај пациентките со ендометријален канцер е средишната позиција на утерусот и неговата билатерална лимфна дренажа. Заради тоа, мапирањето на сентинел јазлите е потешко за дефинирање. Познато е дека првичната дренажа оди низ пелвичните лимфни јазли, а секундарно во пара-аорталниот регион, но тоа секогаш не е така, особено кај пациентки со тип II малигни неоплазми на ендометриум. Кај овие пациентки се опишани случаи на изолирани пара-аортални сентинел лимфни јазли, во отсуство на било какво мапирање во пелвичните басени, но ова е екстремно ретка појава. Исто така, дренажата не секогаш е билатерална, па не се детектираат сентинел лимфни јазли билатерално.

Систематската лимфна дисекција е дел од хируршкиот стејџинг на ендометријалниот канцер од 1988 година, но нејзината улога и екстензивност се предмет на дискусија од самиот почеток. Кај најголем број од пациентките кои се дијагностицираат во ран стадиум, препораките во различни институции варираат од никаква лимфна дисекција до систематска пелвична и пара-аортална лимфаденектомија. **Систематската лимфатична дисекција сеуште е единствената процедура која со сигурност обезбедува адекватна проценка на нодалниот статус на пациентките со ендометријален карцином, што влијае на ризикот од рекуренца, прогнозата и потребата од адјувантна терапија.** Заради тоа, лимфната дисекција треба да се гледа низ призмата на овие параметри, а не низ призмата на процедура со претпоставен подобар тераписки ефект, кој е несигурен.

SLNB може да биде атрактивно можно решение на контраверзиите асоцирани со систематската лимфна дисекција кај пациентките со ендометријален канцер со низок ризик кои (теоретски) не би имале корист од систематска лимфна дисекција. SLNB теоретски претставува

сурогат за проценка на нодалниот статус кај пациентки со ендометријален карцином, со потенцијал за избегнување на постоперативните и интраоперативните компликациите асоцирани со систематска лимфна дисекција како лимфедем, формирање на лимфоцисти, длабока венска тромбоза, оштетување на големите крвни садови и нерви во малата карлица, како и морбидитеот како последица од (некогаш непотребната) адјувантна радио- или хемо-терапија.

Од 1996 година објавени се повеќе студии од различни истражувачки групи во кои се опишуваат искуствата од употребата на SLNB кај пациентки со ендометријален карцином. Иако искуствата објавени во литературата ветуваат, повеќето студии кои се објавени се работени на мали серии. Во најголем дел од онколошките центри денес, оваа процедура сеуште не е дел од рутинскиот менаџмент на овие пациентки. Сепак, консензусот на најголем број од студиите е дека SLNB кај пациентките со ендометријален карцином заслужува натамошна евалуација.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

Камен-темелник на третманот кај повеќето жени со ендометријален карцином е хируршка интервенција која вклучува хистеректомија и билатерална салпинго-оофоректомија со или без дисекција на лимфни јазли. Во рандомизирани контролирани испитувања (RCTs) (1-3) хируршкиот третман со минимален пристап (лапароскопија), е поврзан со намалена болка, пократка хоспитализација и порано продолжување на секојдневните активности во споредба со отворена хирургија. Лапароскопската хирургија помага во откривање на сентинел-лимфен јазол поради зголеменото видно поле и осветлување на хируршката област.

Постои несогласување меѓу онколошките центри, во врска со вредноста на лимфната дисекција, бидејќи рандомизирани студии за лимфна дисекција не докажуваат јасна предност по однос на преживувањето на пациентките, на оние пациентки со лимфна дисекција во однос на тие кај штоне е спроведена (4,5). Сепак нодалниот статус е еден од најважните прогностички фактори кај пациентките со ендометријален карцином, од кој зависи понатамошниот третман.

Некои центри не вршат никаква форма на лимфна дисекција, додека други прават лимфна дисекција кај пациентки со висок ризик од постоење на лимфни метастази, како што се пациентките со ендометриоиден канцер со нуклеарен градус 3, серозна или светлоклеточна хистологија. Некои центри применуваат селективната лимфаденектомија што е селективно отстранување на ограничен број на јазли, суспектни за метастатско ширење, вообичаено субјективно проценето од страна на операторот, а врз основа на палпација и визуелна проценка на големината. Некои центри применуваат систематска дисекција на лимфните јазли т.е. отстранување на сите јазли во дренажните басени на малата карлица и пара-аорталниот регион. Малку е веројатно дека дисекцијата на лимфните јазли и отстранувањето на микрометастази нуди каква било терапевтска корист, но може да идентификува пациентки со поагресивни видови на канцер кои би имале корист од адјувантна терапија.

2.1. Потенцијални придобивки од SLNB

Идеално, SLNB треба да обезбеди помалку инвазивен метод за проценка на нодалниот статус кај пациентки со ендометријален карцином, за кои се претпоставува дека се во рана фаза на

болеста, во споредба со систематската лимфна дисекција, со што ќе се овозможи детекција на популација на пациентки со ендометријален карцином кои бараат постоперативно, таргетирана адјувантна терапија како радиотерапија или хемотерапија. Исто така, постојат докази за повисока детекција на метастази на лимфни јазли со SLNB во споредба со стандардната лимфаденектомија, заради нивно интраоперативно пропуштање, ако се на недостапна локација или на невообичаено место кое рутински не се обработува.

Систематската пелвична лимфна дисекција вклучува отстранување на сето лимфно ткиво кое ги опкружува илијачките садови, додека пара-аорталната лимфна дисекција вклучува отстранување на јазли регионите на аортата и инфериорна вена кава или до ниво на инфериорна мезентерична артерија или бубрежни садови. Дисекцијата на овие структури е проблем за неискусни оператори кои не го владеат ретроперитонеум, а станува тешка и за искусни оператори со зголемување на обезитетот на пациентката и носи ризик од васкуларни или нервни повреди. Ризикот од лимфедем на нозете по систематска пелвична лимфна дисекција во литературата е варијабилен, со стапки помеѓу 5% и 38%. (8, 9) Несаканите ефекти како лимфедемот на долните екстремитети, сепак, не можат да бидат занемарени бидејќи има значително влијание врз квалитетот на животот на долгорочно преживеаните пациентки.(10-13)

Замената на систематската лимфна дисекција со SLNB го намалува и акутниот и хроничниот морбидитет кај другите видови на рак. (14-17). Заради тоа може да се претпостави дека SLNB кај пациентките со ендометријален карцином е поврзана со намалување на морбидитетот во споредба со пациентките кај кои е применета систематската лимфна дисекција, иако не постојат податоци за поддршка на ова.

2.2. Придобивки од адјувантна терапија

Мета-анализа од осум испитувања во 2012 година (18) што ја евалуираше терапијата со надворешна зрачна радијација (анг. External bear radiotherapy, EBRT), беше со заклучок дека "EBRT го намалува ризикот од локални рецидиви, но нема значително влијание врз смртните исходи поврзани со рак или целокупното преживување. EBRT е поврзана со значителен морбидитет и намалување на квалитетот на животот". Во согласност со ова, две студии (19, 20) објавија дека употребата на SLNB довела до промени во менаџментот со радиотерапија, но не се обезбедени податоци за долготрајно преживување кај тие пациентки. Улогата на комбинираната радиотерапија и хемотерапија се испитуваат во студии: ГОГ 249 и ПОРТЕК 3, каде што се докажани страничните несакани ефекти на методите, а не е докажан нивниот бенефит во однос на петгодишното преживување.

Придобивката од адјувантна хемотерапија кај жени со позитивни лимфни јазли е поддржана од мета-анализата објавена во 2013 година (21). Во споредба со администрација само на пост-оперативна радиотерапија, администрацијата на комбинација од хемотерапија и радиотерапија резултира со значително подобрување во општото преживување и продолжување на периодот без прогресија на болеста.

2.3. Пациентки со (теоретска) корист од SLNB

Кај поголемиот дел од жените со ендометријален карцином, тој е од ендометриоиден тип со градус 1 или 2. Ризикот од нодална болест кај овие пациентки е низок. Во една серија на случаи (22) во која биле вклучени 180 жени со ендометријален канцер со градус 1, објавена е инциденца на метастатска инволвираност на пелвичните јазли од 0%, 3% и 11%, соодветно, за пациентки кај

кои процесот ја инволвира внатрешна, средната и надворешната третина од миометриумот. Ризикот од екстраутерино ширење на болеста исто така се зголемува со нуклеарниот градус. Предоперативната оценка базирана на ендометријална биопсија не секогаш може да се рефлектира на финалната оценка на примерокот од хистеректомија, а кај 15%-27% од жените градусот на финалната хистологија е повисок (23).

Праксата во дел од онколошките центри во Европа е дека кај пациентките со ендометријален карцином кај кои постои низок ризик од постоење на нодални метастази, рутински не се изведува никаква лимфна дисекција. Наместо тоа, одлуката за администрацијата на адјувантен третман кај пациентки со прв стадиум на ендометријален канцер и непознат нодален статус се базира на неспецифични параметри како: возраста на жената, присуството на лимфоваскуларна инвазија и длабочината на миометријална инвазија одредена на финалната патохистолошка анализа на примерокот од хистеректомија. Ваквата пракса, за жал, доведува до тоа дел од пациентките со нодални метастази да бидат пропуштени и да не добијат адекватна адјувантна терапија, а поголем дел од пациентките со присуство на наведените ризик фактори, а со негативни лимфни јазли, да бидат упатени на администрацијата на комбиниран модалитет на третман (операција + адјувантна терапија) и да имаат заради тоа зголемен морбидитет (21).

Пациентките кои имаат ендометријален карцином со нуклеарен градус 3, како и пациентки со серозен и светлоклеточен карцином, се со многу поголем ризик од екстраутерино ширење на болеста. До 70% од жените со серозен карцином и 50% со светлоклеточен карцином, се дијагностицираат во III или IV стадиум на болест според FIGO системот за стејџирање (24, 25). Овие (тип II) ендометријални тумори претставуваат 10-20% од сите ендометријални карциноми, но предизвикуваат 40% од смртните случаи (26, 27). Во најголем дел од онколошките центри на ваквите пациентки ќе им биде понудена некаква форма на лимфна дисекција (најчесто систематска пелвична и пара-аортална лимфна дисекција).

2.4. Лимфна дренажа кај пациентки со ендометријален карцином

Лимфната дренажа на матката нормално се одвива преку параметралното ткиво до карличните лимфни басени билатерално, вклучително и двете обтураторни јами. Метастазирањето понатаму може да оди кон лимфното ткиво во регијата на двете а. iliaca comunis и кон пара-аорталниот регион. Алтернативно, лимфната дренажа на утерусот (особено од регионот на фундусот) може да оди долж оваријалните крвни садови директно во повисоките пара-аортални региони (28).

Поради тоа, логично е дека пациентките каде примарниот тумор е лоциран близу фундусот на утерусот, може да имаат појава на нодални метастази во пара-аорталниот регион, до ниво на бубрежна вена (особено на левата страна) во услови на негативни пелвични јазли. Ова сугерира дека ако сентинел јазолот е во пара-аорталниот регион, може да се пропушти со техники што вклучуваат инјектирање на агенс во област која се дренира во карличните јазли. Сепак, податоците од неколку студии (29, 30-33) испитувајќи индивидуални ендометријални карциноми кои биле комплетно извадени со систематска пелвична и пара-аортална лимфна дисекција, сугерираат дека стапката на изолирани нодални метастази во високиот пара-аортален регион била помеѓу 1% и 6%. Абу-Рустум и сор. (29) пријавиле серија од 42 пациенти, во која биле вклучени сите градуси на тумор и хистопатолошки типови. Пациентките кај кои биле дисецирани најмалку осум лимфни јазли, биле вклучени како форма на контрола на квалитетот. Околу 1% од жените имале изолирани нодални

метастази во пара-аортални јазли со негативни карлични јазли. Една понатамошна студија (30) сугерира дека само 1,5% од жените ќе имаат позитивни парааортални јазли кога карличните јазли се негативни. Во проспективна студија (31) од 742 пациенти само 3% од жени кои се сметаат за високо ризични имале позитивни парааортални јазли кога карличните јазли биле негативни,

2.5. Локација на апликација на трасерот

Постојат различни методи за инјектирање на радиоактивен трасер или боја. Овие вклучуваат цервикална инјекција, хистероскопска инјекција и субсерозна инјекција. Цервикалната инјекција е најгодна поради лесен пристап до цервиксот. Слична е на техниката користена за рак на грлото на матката. Некои студии (29, 34) пријавиле цервикална инјекција на едно место, а други субсерозна миометриска инјекција. Главната загриженост само со цервикално вбризување е потенцијалот да се пропушти метастатското ширење преку дренажниот пат на фундусот до пара-аорталниот регион, што води до лажно-негативни резултати. Сепак, Абу-Рустум и сор. (29) покажале дека додавање на фундалната апликација на трасер по вбризувањето во грлото на матката не води до повисока стапка на откривање. Роси и сор. (35) инјектирале индоцијанин зелена (ИЦЗ) или во грлото на матката или ендометриумот (преку хистероскоп) и заклучиле дека внесувањето во грлото на матката постигнало повисока стапка на детекција на лимфни јазли кај SLN. Нема јасни докази за тоа кое од местата на инјектирање и длабочина на инјектирање е најсоодветно. Најчестиот метод на апликацијата на трасерот е инјекција во цервикалната строма под епителот што постигнува стапка на детекција помеѓу 80% и 100% (34).

Постојат повеќе студии (36-39) во кои била користена техниката на хистероскопска инјекција во ендометриумот за идентификација на сентинел јазли. Се претпоставува дека со визуелизирање на туморот, оваа техника ја одразува вистинската дренажа. Методот е логистички најкомплексен, а постои сомневање дека хистероскопската инјекција има потенцијален ризик за ширење на малигните клетки преку тубите. Сепак, стапката на детекција не е супериорна во однос на другите две методи и според литературата се движи помеѓу 50% и 82% (36-39).

Никура и сор. (39) споредувале хистероскопска администрација на трасерот, со цервикална администрација и објавиле податоци дека цервикалната инјекција има супериорна стапка на детекција на сентинел јазлите.

Дел од истражувачите се пропоненти на миометријална апликација на трасерот. Се смета дека оваа техника е подобра за откривање на дренажните пелвични и пара-аортални патишта, но бара интраоперативна инјекција на трасерот во телото на матката, што ја прави апликацијата на технициум-99m (99mTc) технички тешка. Предоперативната инјекција на 99mTc под ултразвучно водење го прави овој пристап понепријатен за пациентот, а истовремено прилично тешко да се инјектира задниот сид на матката. Се чини дека е стапката на детекција на SLN се зголемува со бројот на инјекции на различни места на корпусот на матката. Стапките на детекција објавени во литературата се многу варијабилни, во опсег од 0-92% (40-42).

2.6. Техники за SLNB

Мапирањето на сентинел јазлите вклучува инјектирање на трасер во близина на примарниот тумор, проследено со детекција на трасерот и отстранување на лимфните јазли за хистопатолошка анализа. Како трасери се користат различни супстанции.

Технициум-99m колоид

Може да се администрира претходниот ден или на денот на хируршката интервенција, со што се овозможува предоперативна детекција на сентинел јазлите користење на SPECT. Ова овозможува точна предоперативна локација на јазолот(ите) (43). Интраоперативно 99mTc се открива со помош на рачна гама сонда. Многу центри комбинираат апликација на 99mTc со употреба на сина боја за да обезбедат визуелна идентификација на лимфните патишта што водат до сентинел јазлите. Понекогаш, сентинел јазолот не може да биде идентификуван на едната страна од карлицата; во оваа ситуација, најчесто се изведува систематска (комплетна) лимфна дисекција во тој хеми-пелвис.. Причини за неуспехот да се идентификува сентинел јазолот се проблеми со инјектирање на примарниот тумор и/или блокада на лимфни канали поради туморот. Второто се јавува особено кај големи примарни тумори (94).

Сина боја

Достапни се разновидни супстанции, меѓу кои изосулфан сино 1%, метиленско сино 1% и патент сина 2.5%. Сината боја се инјектира 10-20 минути пред почетокот на операцијата, време кое е потребно бојата да влезе во лимфните канали и да дојде до лимфните јазли. Предностите на овој метод се леснотија за употреба и немањето потреба за употреба на специјализирана опрема за детекција. Недостатоците се потреба да се отвори цел ретроперитонеален простор за визуелизација на јазлите и одреден степен на субјективност, а кај мал број (помалку од 1%) од инјектираните жени може да се јави и алергиска реакција, вклучувајќи анафилакса.

Понови методи за откривање

Употребата на светлина блиску до инфрацрвениот спектар (анг. Near infra-red, NIR) за откривање на флуоресцентна боја како што е индо-цијанин зелено (ИЦЗ) е релативно нова техника, за која се смета дека може да биде супериорна во однос на сината боја самостојно (45). Овој метод ги комбинира придобивките од техника на сина боја (видливост) со техники на нуклеарна медицина (пенетрација на сигналот преку непроменети ткиво) во еден модалитет, и се базира на способноста на одредена боја, како што е ИЦЗ, да флуоресцира во NIR светлосниот опсег. Флуоресценцијата се јавува кога ласерот кој се емитира од NIR-снимач, ја возбудува бојата; ова произведува бранова должина која се претвора во флуоресцентна слика (35, 46).

2.7. Патохистолошка анализа на сентинел јазлите

Стандардната хистопатолошка проценка на лимфните јазли не ги открива микрометастазите. Хафнер и сор. (47) објавиле дека со примена на рутинска хематоксилин и еозин (H&E) метода, можноста за идентификација на кластер помал од три клетки е само 1%. Заради тоа, сентинел лимфните јазли обично се подложуваат на т.н. “ултрастејџирање”. Ова подразбира земање на повеќе делови од еден јазол во комбинација со имунохистохемија (анг. Immunohistochemistry, IHC). Ултрастејџирањето е скапа метода која бара многу време, што ја прави несоодветна за поголем број на јазли. Придонесот на IHC е особено релевантен, бидејќи кај помеѓу 18% и 20% од пациентите стадиумот на болеста се зголемува со детекцијата на микрометастази (48, 49). Кај жени со ендометријален карцином со низок ризик (градус 1 или 2 со помалку од 50% миоетријална инвазија), ултрастејџингот резултираше со речиси 50% зголемување на бројот на идентификувани позитивни лимфни јазли во споредба со стандардните техники (50). Во голема студија спроведена кај пациентки со ендометријален карцином во претпоставен ран стадиум, Холовеј и сор. (46) покажале дека со додавањето на SLNB мапирање и ултрастејџирање значително се зголемила детекцијата на нодални метастази, т.е. кај ваквите пациентки се идентификувале

двојно повеќе нодални метастази во споредба со пациентките кај кои не било правено мапирање (30,3% наспроти 14,7%; $P < 0.001$). Односот меѓу микрометастазите од една и ризикот од рецидив и прогнозата од друга страна, е докажан кај голем број малигни болести, меѓу кои рак на дојка, вулва, желудник, дебело црево, простата и меланом. Ова укажува на тоа дека микрометастазите се индикација за адјувантна терапија (51). Податоците за ендометријалниот карцином континуирано се објавуваат и моментално нема консензус за тоа како да се третираат микрометастази за овој тип на рак. Поновите технологии за комерцијално автоматизирано процесирање на јазли, биле евалуирани во мала студија (52) која пријавува позитивна предиктивна вредност од 93,3% и сензитивност од 82,4% кај ендометријалниот карцином.

3. МОТИВ

Мотивот за реализацијата на овој проект произлегува од фактот дека во Република Македонија ендометријалниот карцином во раниот стадиум се третира со хистеректомија со обстрана салпинго-оофоректомија, при што е обсервиран одреден процент на релативно ран рецидив на болеста, кој се должи на субтретирање на истата, а е последица на субстејџинг. Мотивот е проширен со желбата за осовременување на актуелните наши протоколи за работа во дијагностиката и третманот на ендометријалниот карцином, што би допринело за подобрување на прогнозата на засегнатите пациентки од овој ентитет.

4. ЦЕЛ

Главната цел на студијата е да се демонстрира апликабилноста на SLNB кај пациентките со ендометријален карцином третирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Северна Македонија. Со тоа се демонстрира подобрување на дијагностиката и стејџингот, што води до подобрување на постоперативниот исход, продолжување на животот на засегнатата група пациентки и подобрување на квалитетот на животот на истите.

Секундарните цели на студијата се:

- Да се одреди сензитивноста и негативната предиктивна вредност на методата на SLNB
- Да се идентификува стапката на пациентки со нодална болест во испитуваната популација
- Да се одреди и спореди стапката на детекција на сентинел јазлите по однос на употребената техника
- Да се мапираат региите каде сентинел јазлите се најчесто лоцирани кај пациентките со ендометријален карцином

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1. Дизајн на студијата

Студијата е дизајнирана како дијагностичка проспективна пресечна студија. Истата беше изведувана во терциерен центар, на Одделот за гинеколошка онкологија на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје.

5.2. Учесници

Популацијата во студијата се пациентки дијагностицирани со тип I ендометријален карцином со индикација за оперативен третман.

5.3. Инклузиони критериуми

- Киретажа или ендометријална биопсија со хистолошки верифициран ендометроиден тип на ендометријален карцином
- Туморски градус 1-2 и претпоставен I стадиум на болест (врз база на предоперативната евалуација)
- Детекција на најмалку еден сентинел лимфен јазол
- Потпишана информирана согласност за асоцираните процедури и учество во студијата

5.4. Ексклузиони критериуми

- Пациентки со тип II ендометријален карцином (туморски градус 3 и/или серозен или светлоклеточен карцином) и пациентки со претпоставен предоперативен стадиум на болест II-IV заради тоа што овие пациентки, согласно праксата на УГАК се стејџираат со систематска лимфна дисекција
- Постоене контраиндикации за хируршки третман
- Пациентки кои примиле неoadјуватна терапија
- Пациентки со претходно дијагностицирана друга малигна неоплазма
- Пациентки со документирана алергиска реакција на сина боја и ^{99m}Tc колоид

5.5. Институции

Сите пациентки беа регрутирани и третирани хируршки на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје. Нуклеарните студии беа правени на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина во Скопје. Сите патохистолошки анализи беа направени на Институтот за патологија во Скопје.

5.6. Примерок

Во студијата беа регрутирани вкупно 60 пациентки во период од 3 години. Понуда за учество во студијата добија сите пациентки кои ги исполнуваа условите за учество, а истите беа вклучени по потпишувањето на информираната согласност.

5.7. Протокол

Сите пациентки беа подготвувани за оперативен третман на стандарден начин, согласно вежечките процедури на УГАК. Кај пациентките предоперативно на денот на операција најпрво беше администриран ^{99m}Tc колоид со цервикална инјекција во четири квадранти на длабочина од 5mm, $\text{Tc-}^{99m}\text{-SENTISCINT}$: 1 mCi (37 Mbq) x 4 инјекции (вкупна доза по пациент 4mCi). Следи детекцијата на SLN, спред аквизиционен протокол со двоглава гама камера и колиimator со висока резолуција, за ниски енергии (LEHR) (Енергетски прозорец 140 KeV; Матрикс 256*256; Зум 1.0). Веднаш по апликацијата на радиофармацевтикот, пациентот се слика во лежечка АП положба во тек на 30 минути, секоја слика трае по 60 сек. Потоа се прават статички сликања во лежечка АП положба и по потреба латерални и предни коси положби (600 секунди/слика), при SPECT/CT: Степени на ротација: 360. (180 степени по глава). Притоа се прават 60 проекции за време 15 секунди по проекција, со матрикс: 128 x 128 пиксели и зум: 1.0. Планарни (статички) слики се прават на 30

минути, 60 минути и 120 минути по апликација на радиофармацевтикот. СПЕКТ/КТ студијата се прави 120-180 минути од апликацијата на радиофармацевтикот.

Камерата која се користи за динамската студија и планарните слики е двоглава камера Mediso DHV Nucline Spirit, СПЕКТ/КТ камерата е Optima NM/CT 640 GE Health care dual detector/4-slice CT gamma camera, LEHR collimator, matrix size 128x128.

Непосредно пред почетокот на операцијата (интервал помал од 20 минути) се аплицира вториот трасер (1% раствор на метиленско сино) со вкупна доза од 2mL на позиција на 3 и 9 часот на длабочина од 5mm. Детекцијата на ^{99m}Tc колоид маркираните лимфни јазли се правеше со рачна гама сонда (EUROPROBE SYSTEM CE 0459- пренослива (рачна) сонда), имајќи ги предвид претходните резултати од СПЕКТ/лимфосцинтиграфијата. Идентификацијата на лимфните јазли означени со метиленско сино ќе биде врз основа на визуелна потврда по отворање на ретроперитонеалниот простор. Покрај процедурата за SLNB, пациентките беа хируршки третирани со абдоминална хистеректомија и билатерална салпинго-оофоректомија, според важечкиот протокол на УГАК.

5.8. Процедура за патохистолошка евалуација на препаратите

Оперативниот материјал беше доставуван на Институтот за патологија, каде што се правеше макроскопска евалуација, изолација и сигнирање на SLN, кои, по постапката на фиксација во 10% неутрален формалин, беа целосно вкалупени во парафински блокови, сериски сечени и стандардно боени со хематоксилин и еозин (ХЕ) за микроскопска анализа. Доколку на првичните пресеци не се најдат метастатски депозити, дополнително беа направени сериски пресеци кои беа стандардно (ХЕ) и имунохистохемиски боени со примена на моноклонално антитело насочено против Cytokeratin 7 (CK7) и стандардниот протокол кој се применува за ова боене. Ткивните пресеци беа светлосно-микроскопски анализирани за детекција на единечни или мали групи метастатски епителни клетки во лимфните јазли.

5.9. Променливи

Главната променлива е статусот на сентинел лимфниот јазол, што претставува дихотомна квалитативна променлива. Статусот на јазолот, било позитивен (има инвазија) или негативен (нема инвазија), беше одредуван од стана на патолог.

Детекцијата на малигни клетки во јазлите беше дефинирана согласно препораките на American Joint Committee on Cancer (AJCC) како:

- Присуство на макрометастаза (MM): фокус на метастатски туморски клетки со дијаметар поголем од 2mm
- Присуство на микрометастаза (mM): фокус на метастатски туморски клетки со дијаметар 0.2-2mm
- Присуство на изолирани туморски клетки (ITC): микроскопски насобирачи и единечни клетки со дијаметар помал од 0.2mm

Според тоа, во оваа студија статусот на сентинел лимфните јазли беше:

- a) НЕГАТИВЕН: ако не се видени никакви туморски клетки (ниту MM, ниту mM ниту ITC)
- b) ПОЗИТИВЕН: ако беше присутна MM, mM или ITC

5.10. Коваријабли

Во студијата беа разгледувани и други варијабли за кои сметаме дека би можеле да имаат влијание на стапката на нодална болест. Беа испитувани:

- Возраст (години)
- Присуство на коморбидитети
- Обезитет (дефиниран преку BMI)
- Присуство на лимфоваскуларна инвазија
- Број на детектирани сентинел лимфни јазли
- Анатомска локација на детектираните лимфни јазли

5.11. Метод на собирање на податоците

Сите потребни податоци беа дигитализирани и ставени во електронска база на податоци. Податоците беа добивани од:

- Извештајот од специјалистот по нуклеарна медицина: лимфосцинтиграфија и верификација на сентинел јазлите со гама сонда (по нивна ексцизија) за одредување на детекцијата на сентинел јазлите и нивната анатомска локација
- Оперативниот проткол: интраоперативната детекција беше водена од гама сондата и визуелизацијата на сината боја. По детекција на сентинел лимфните јазли истите беа ексцидирани и пратени за патохистолошка анализа во посебни контејнери на кои ќе биде означена точната анатомска локација од каде се ексцидирани
- Патохистолошкиот извештај: податоци за присуство (или отсуство) на MM, mM или ITC како и другите хистолошки варијабли (дефинитивен постоперативен стадиум, хистологија и инвазија на лимфо-васкуларни простори).

6 СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Целокупната статистичка анализа беше направена со софтверскиот пакет Statistical Package for the Social Sciences programme (SPSS Inc, Chicago, Illinois) верзија 22.0. За статистички значајна беше нормирана вредност на $p < 0.05$

6.1 Униваријатна анализа

Дескриптивната статистика беше изразена во проценти и апсолутни вредности за категоричките променливи. Квантитативните континуирани варијабли беа опишани со просечна вредност и стандардна девијација.

6.2 Биваријатна анализа

Статистичката значајност на евентуално констатираните разлики беше анализирана со Хи-квадрат тест за категоричките променливи, или Студентов t тест или Mann-Whitney тест за континуираните променливи во зависност од тоа дали се нормално или ненормално дистрибуирани, соодветно.

6.3 Мултиваријатна анализа

За да се оцени односот меѓу примарната променлива и коваријаблите во нашата студија, беше направена логистичка регресиона анализа со која ќе се анализира влијанието на коваријаблите (возраст, социо-економско ниво, коорбидитет, обезитет, LVSI, број на сентинел јазли и нивна анатомска локација).

7 ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА

Студијата е ограничена со неколку фактори:

- Конфаундинг со коваријабли кои не се земени предвид во статистичката анализа
- Во студијата не беа вклучени сите пациентки со ендометријален канцер. Студијата регрутира само пациентки со ендометроиден тип на ендометријален карцином со градус 1-2 во (претпоставен) I стадиум на болест.
- SLNB е техника која е екстремно зависна од операторот и која бара тренирани специјалисти по нуклеарна медицина, гинеколошки хирурзи и патолози. Иако учесниците во студијата се тренирани за процедурата, сепак постоеше одредена крива на учење заради тоа што оваа процедура не се изведува рутински во нашите институции.
- Резултатите се од една институција во која SLNB е ново-прифатена процедура. Како последица на тоа, резултатите може да не можат да се екстраполираат за популација во други институции.

8 РЕЗУЛТАТИ

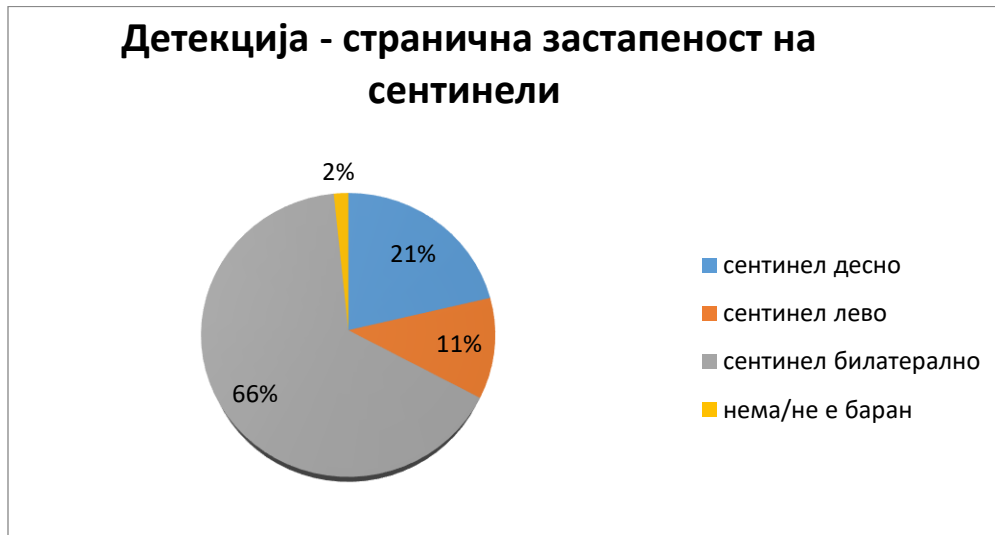
Во периодот од 2,5 години (мај 2021- декември 2023 год) вкупно со оваа метода се оперирани 60 пациентки со ендометроиден тип на карцином со нуклеарен градус 1-2.

Пациентките беа на возраст од 40-79 години или со просечна возраст од $60,48 \pm 8,3$ години

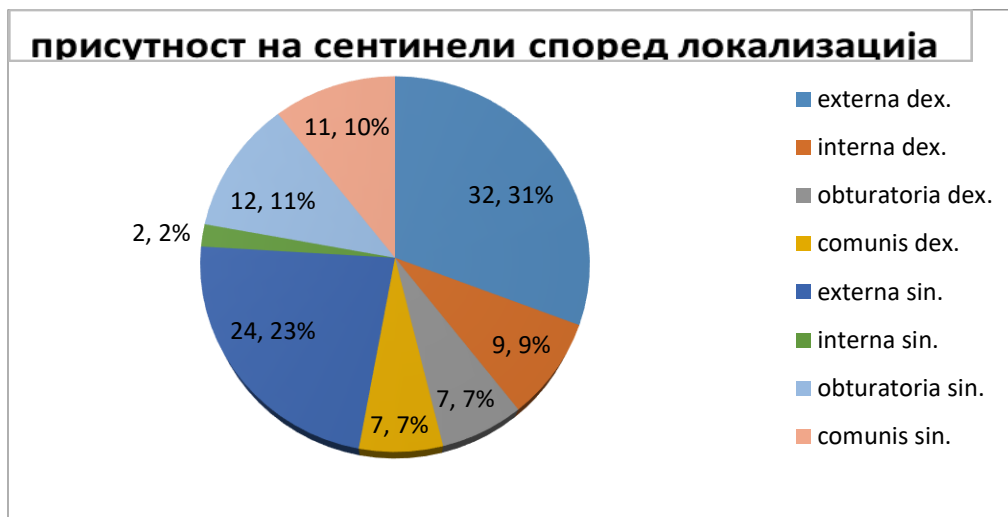


ВМна пациентките беше со просечна вредност од $34.62 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$ со распон од 23.4 до 53.3 kg/m^2

Студијата покажа проценка на стапката на детекција со сензитивност од 98%, поточно, од оперираните пациентки само кај една пациентка **не е баран** сентинел, заради напредноста на случајот, со дисиминирана болест од најмалку IIIа стадиум, каде што е земена биопсија и операцијата е прекината согласно со важечките протоколи, а пациентката е упатена на дополнителна терапија на Клиника за онкологија и радиотерапија. Кај останатите пациентки, одредени се сентинел лимфни јазли и тоа : во најголем број од случаевите билатерално кај 40 (66%), левострано кај 7(11%) и деснострано кај 13(21%) пациентки.



Дистрибуцијата на појава на сентинел лимфните јазли, најчесто беше околу надворешните илијачни крвни садови и тоа десно во 32(32,31%) и лево во 24(24,23%)случаи, потоа во обтураторните јами и тоа десно во 7(7.7%) и лево во 12(12,11%) случаи, потоа покрај заедничките илијакални садови и тоа десно во 7 (7.7%) и лево во 11(11,10%) случаи и најретко покрај внатрешните илијачни садови во 9(9,9%) 2(2,2%). Парааортално не детектираваме ниту еден сентинел лимфен јазол.



Според постоперативниот стејџинг, како и што очекувавме, поголемиот дел од пациентките беа во ран стадиум и тоа St. Ia 35 (58%) и St.Ib 13 (22%), но дури 20% од нив беа со понапреднат стадиум и тоа St.II 5(8%)и St.IIIc 7(12%).



Негативната предиктивна вредност на SLNB кај пациентките со ендометријален карцином, е висока, бидејќи кај сите пациентки каде не е детектиран сентинел а е направена лимфаденектомија, изаведените жледи биле негативни. Дури во еден случај каде што макроскопски жлездите биле суспектни за MC промени, на микроскопска анализа се покажаа како негативни. Кај сите позитивни лимфни жлезди, метастатските промени биле лоцирани во сентинелниот лимфен јазол, најчесто одбележан и со радиоактивен трасер и со боја. Стапката на нодална болест во испитуваната популација од 12 %, е повисока од очекуваната (очекувавме 5-10%). Тоа укажува дека 12% од пациентките кои според пропозициите би биле оперирани со хистеректомија и билатерална салпингоофоректомија, би биле субстејџирани дијагностички, а со тоа би се пропуштила навремена дополнителна терапија, односно истата би почнала многу подоцна, кога болеста би земала замав. Можеби уште поголем бенефит е кај големата група од 80%, кај која очекуваме да нема појава на рецидив, без обзир дали примале дополнителна терапија или не. Со тоа ќе имаме потврда и наша, автентична клиничка пракса, која во иднина ќе претставува цврст аргумент против непотребната „протективна“ хемотерапија, со сите негативни ефекти кои ги носи истата. Интересна е групата од 5 пациентки, која и покрај соодветна предоперативна припрема и иследување кои клинички ги има лоцирано во прв стадиум, сепак дефинитивната дијагноза ги класира истите во втор стадиум. Бидејќи сите од наведените пациентки имаат негативни лимфни јазли, од особен интерес ќе биде нивното подолготрајно следење, за да се одреди периодот без рецидив на болеста, како и вкупното преживување кај овие пациентки. Заедно со групата на позитивни лимфни јазли, овие пациентки ќе бидат внимателно следени со редовни контроли и на клиниката за гинекологија и акушерство и на Клиниката за онкологија и радиотерапија.

Што се однесува до споредбата на стапката на детекција на сентинел јазлите во зависност од употребената техника, ќе мора да собереме повеќе податоци, бидејќи голем дел од пациентките, заради кривата на учење, не можеа да бидат обработени со двата трасера, особено

во употребата на сина боја. Кај неа имавме проблеми во дозирањето, концентрацијата на истата во параметралните структури, понекогаш со комплетна сина пребоеност на околното ткиво, понекогаш без никаква пребоеност. Со тек на време, го најдовме оптималното време, доза и концентрација за предоперативна апликација, по што интраоперативното лоцирање беше во значителна мера олеснето, а секако потврдено и со радиоактивен трасер. Скромното искуство од употребата на двата трасера, укажуваат дека и двата трасера водат до ист лимфен јазол, но опсегот на доверба е подобар кај радиоактивниот трасер, бидејќи уште предоперативно, ја имаме локацијата на сентинелниот лимфен јазол, со што вниманието и барањето на истиот е попрецизно и поуспешно. Но, во недостаток на радиоактивен трасер, и трасерот со метиленско сино е доволно добар, за да се спроведе методата на SLNB.

Улогата на лимфаденектомијата во хируршкиот стејџинг на пациентките со ендометријален карцином детално е дискутирана од нејзиното воведување во 1988 од FIGO заради тоа што во дел од случаите пациентките се претретираат или субтретираат и нема објективни параметри врз база на кои би се проценувала потребата од лимфаденектомија кај овие пациентки. Најголем дел од досега објавените студии сметаат дека SLNB може да биде алтернатива која адекватно би го решила овој проблем .

Протоколот за студијата е дизајниран со напор да се избегнат ограничувањата на слични студии. Тој постигна сензитивност од 98%, па со тоа сметаме дека техниката на SLNB е валидизирана во нашиот центар. SLNB дава адекватни информации за нодалниот статус кај пациентките од испитуваната група. Методата ќе може да биде користена како дел од стандардниот стејџинг протокол кај пациентки со ендометријален карцином кои во иднина би биле третирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушество. Практично, на одделот кој ја валидизира оваа метода, веќе стандардно ја применуваме истата.

Резултатите укажуваат дека методата на SLNB, потребно е да се внесе како протоколарна за оваа група на пациентки. Негативната SLNB значи отсуство на нодална болест, а со тоа се минимизира морбидитетот од систематската лимфна дисекција (лимфедем, лимфоцити, длабока венска тромбоза и стапка на васкуларни и нервни повреди), како и морбидитетот асоциран со адјувантната терапија, со што се намалува психичкиот и финансиски товар на болеста врз пациентките, а имплицира намалување на болнички денови, намалување на непотребни дополнителни инвестирации и заштеда кај здравствениот систем и врз општеството како целост.

9 ЗАКЛУЧОК

1. Постигната е валидација на на техниката на SLNB, кај пациентки со ендометријален карцином
2. Сензитивноста на методата постигна високи 98%
3. Негативната предиктивна вредност на методата на SLNB е висока (100%), те кај сите пациентки каде не е детектиран сентинел лимфен јазол, извадените жлезди се негативни те. Без присуство на MS промени.
4. Стапката на пациентки со нодална болест во испитуваната популација е околу 12%, што е во согласност со студиите кои ја следат оваа проблематика

5. Не можевме одредиме и споредиме стапката на детекција на сентинел јазлите по однос на употребената техника на детекција (радиоактивен трасер наспроти метиленско сино) заради апсолвирање на техниката при кривата на учење. Блага предност се дава на радиоактивниот трасер.
6. Мапирани се региите каде сентинел јазлите се најчесто лоцирани кај пациентките со ендометријален карцином, а тоа се региите покрај навдорешните илијачни садови.
7. Искуството кое го добивме со валидација на оваа метода, ни дава за право да сметаме дека подеднаков успех ќе има и при иследување на други ентитети (карцином на вулва, карцином на грлото на матката, ендометријален карцином со висок нуклеарен градус)
8. Потребно е да се сменат протоколите за хируршки треман на ендометријалниот карцином со низок нуклеарен градус.

10 РЕСУРСИ И ФИНАНСИСКИ ПЛАН

Проектот беше спроведуван на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Македонија. Во проектот беа вклучени Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина и Институтот за патологија при Медицинскиот факултет, Универзитетот “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Северна Македонија.

Универзитетската клиника ги обезбеди пациентките, операционите сали и инструментариум, како и сите болнички ресурси потребни за третман на пациентките вклучени во студијата. Нуклеарните студии (лимфосцинтиграфијата/SPECT како и гама сондата) беа обезбедени од Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина. Сите хистопатолошки анализи (вклучително и ултрастејџингот на сентинел јазлите) беа направени на Институтот за патолошка анатомија.

10.1 Буџет

Буџетот на проектот, е реализиран соодветно на законските пропозиции, за што постои финансиски извештај во економската служба на Медицинскиот факултет.

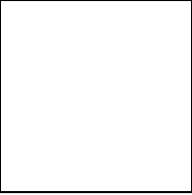
11 РЕФЕРЕНЦИ

1. Janda M, GebSKI V, Forder P, Jackson D, Williams G, Obermair A; LACE Trial Committee. Total laparoscopic versus open surgery for stage 1 endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2006;27:353–63.
2. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:763–71.
3. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331–6.
4. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.
5. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
6. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy – Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29: 845–57.
7. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251–4.
8. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103:714–18.
9. Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer* 2009;9:47.
10. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010;119:60–4.
11. Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3–5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:314–18.
12. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014;124:307–15.
13. Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC, Janda M, O'Rourke P, Marquart L, Quinn MA, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:87–93.

14. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302–13.
15. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:4312–21.
16. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884–9.
17. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111–18.
18. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1625–34.
19. Raimond E, Ballester M, Hudry D, Bendifallah S, Daraï E, Graesslin O, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506–11.
20. Daraï E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: Long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015;136:54–9.
21. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD010681.
22. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60 Suppl S8:2035–41.
23. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:100–3.
24. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91:463–9.
25. Thomas M, Mariani A, Wright JD, Madarek EO, Powell MA, Mutch DG, et al. Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma: a multiinstitutional review. *Gynecol Oncol* 2008;108:293–7.
26. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–17.
27. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:278–91.
28. Henriksen E. The lymphatic dissemination in endometrial carcinoma. A study of 188 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:570–6.

29. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009; 113:163–9.
30. Chiang AJ, Yu KJ, Chao KC, Teng NN. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2011;121:122–5.
31. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:38–43.
32. Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E. Analysis of metastatic regional lymph node locations and predictors of para-aortic lymph node involvement in endometrial cancer patients at risk for lymphatic dissemination. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:657–64.
33. Sautua RR, Goiri K, Calle MA, Marin IJ, Artola AL. Incidence of nodal metastasis and isolated aortic metastases in patients with surgically staged endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:875–8.
34. Ballester M, Naoura I, Chéreau E, Seror J, Bats AS, Bricou A, et al. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:407–12.
35. Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1704–11.
36. Fersis N, Gruber I, Relakis K, Friedrich M, Becker S, Wallwiener D, et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:339–42.
37. Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:435–9.
38. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:569–74.
39. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131:299–303.
40. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 1999;92:204–8.
41. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457–61.

42. Li B, Li XG, Wu LY, ZhangWH, Li SM, Min C, et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer* 2007;94:E1–4.
43. Mucke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014; 134:287–92.
44. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers: Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 2009;114:151–6.
45. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli RL 2nd, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281–6.
46. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol* 2016;141:206–10.
47. Hafner N, Gajda M, Altgassen C, Hertel H, Greinke C, Hillemanns P et al. HPV16-E6 mRNA is superior to cytokeratin 19 mRNA as a molecular marker for the detection of disseminated tumour cells in sentinel lymph nodes of patients with cervical cancer by quantitative reversetranscription PCR. *Int J Cancer* 2007;120:1842–6.
48. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Giusti M, Gargiulo T, et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24:971–5.
49. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:669–74.
50. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM Jr, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131: 714–19. Scientific Impact Paper No. 51 8 of 9 © Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
51. Bezu C, Coutant C, Ballester M, Feron JG, Rouzier R, Uzan S, et al. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:5.
52. Nagai T, Niikura H, Okamoto S, Nakabayashi K, Matoda M, Utsunomiya H, et al. A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:980–6.
53. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288–97.
54. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469–76.



55. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522–7.

56. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–8.

57. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3786–91.

58. Kitchener HC. Sentinel-node biopsy in endometrial cancer: a win–win scenario? *Lancet Oncol* 2011;12:413–14. Scientific Impact Paper No. 51 9 of 9 © Royal College of Obstetricians and Gynaecologists This Scientific Impact Paper was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists